

Aus der Kinderklinik
der Johannes Gutenberg-Universität zu Mainz
(Direktor: Prof. Dr. U. Köttgen)

**Zeitliche und Dosis-Abhängigkeit
der L-Thyroxin-Effekte auf den effektiven
Nierenplasmaström (C_{PAH}) und die
Glomeruläre Filtrationsrate (C_I, C_H, C_K)**

Inauguraldisseratation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
Hartmut Glaser
aus Bad Nauheim

Mainz 1973

Aus der Kinderklinik der Johannes Gutenberg-Universität
zu Mainz
(Direktor: Prof. Dr. U. Röttgen)

ZEITLICHE UND DOSIS-ABHÄNGIGKEIT DER L-THYROXIN-EFFEKTE
AUF DEN EFFEKTIVEN NIERENPLASMASTROM (C_{PAR}) UND DIE
GLOMERULARE FILTRATIONSRATE (C_I , C_H , C_K)

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von

Hartmut Glaser
aus Bad Nauheim

Mainz 1973



Fachbereichsdekan: Professor Dr. J. Fischer

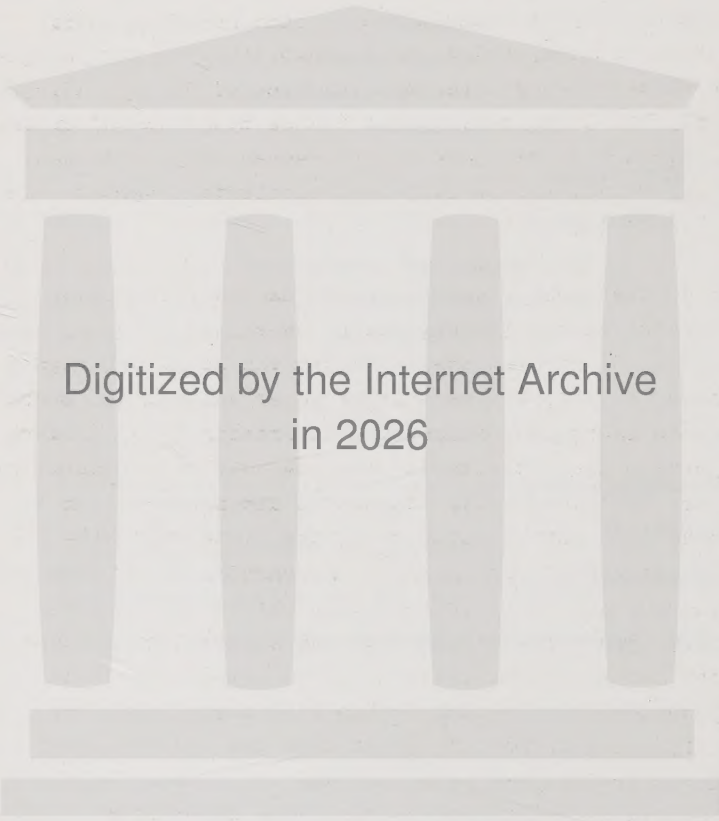
Referent: Professor Dr. E. Straub

Korreferent: Professor Dr. G. A. Distler

Tag der mündlichen Prüfung : 14. November 1973

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

Stand der Frage	S. 1
Eigene Untersuchungen	S. 7
I. Material	S. 7
II. Versuchsansatz	S. 7
III. Bestimmungsmethoden	S. 8
IV. Statistik	S. 11
Ergebnisse	S. 13
Diskussion	S. 31
A. Erörterung der Ergebnisse	S. 31
B. Kritik der Methodik	S. 32
I. Tiermaterial	S. 32
II. Versuch	S. 33
III. Labor	S. 36
IV. Clearances	S. 37
Zusammenfassung	S. 39
Literatur	S. 41
Lebenslauf	S. 46



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554425_0034

STAND DER FRAGE

Alle Vertebraten außer den niedrigsten sind zur Aufrechterhaltung normaler Körperfunktionen auf die Schilddrüsenhormone angewiesen (2). Diese fördern einerseits ganz allgemein Wachstum und Differenzierung des Organismus, andererseits stimulieren sie den gesamten Stoffwechsel. Es sind zahlreiche biochemische und morphologische Einzelwirkungen bekannt (näheres s. 16, 28, 31, 38, 49, 57, 58, 59 u. a.), jedoch ist es bisher nicht gelungen, einen einzigen gemeinsamen Mechanismus zu finden, der den verschiedenen Stoffwechseleffekten zugrunde liegen könnte (2, 48, 51).

Schilddrüsenhormone vermehren den Sauerstoffverbrauch bestimmter Gewebe (Leber, Niere, Muskel (42), Herz, Haut (8, 48)), nicht aber oder kaum den von Milz, Gehirn und Gonaden (8, 48). Sie verstärken unter anderem den Einbau von Aminosäuren in mitochondrales Protein (11), fördern und hemmen die Aktivitäten verschiedener mitochondrialer Enzyme (8, 11, 49, 58), induzieren die Synthese von Ribosomen (50) und stimulieren so die Proteinsynthese (8, 51) - ein Effekt, der nur bei Mitochondrien der oben genannten, auf Schilddrüsenhormon mit erhöhtem Sauerstoffverbrauch reagierenden Gewebe auftritt (8). Diese Mitochondrien zeigen unter der Hormonapplikation ein Anschwellen (1, 8) (nach DAVIES (11) nicht physiologisch!), eine Vermehrung ihrer Zahl pro Zelle und der Zahl der Cristae pro Mitochondrium (3). Nach BUCHANAN (8) und TATA et al. (51) besteht eine wesentliche biologische Wirkung der Schilddrüsenhormone in der Regulierung der nukleären und ribosomalen RNA- und Proteinsynthese, wodurch Wachstum und Stoffwechsel kontrolliert werden können. Möglicherweise verändert sich der Sauer-

stoffverbrauch sekundär als Folge einer erhöhten Proteinsynthese (8).

Unter bestimmten Bedingungen entkoppeln die Schilddrüsenhormone die oxydative Phosphorylierung (8). Diese Beobachtungen erklären jedoch nicht die Wirkungen auf den Stoffwechsel, da ein anderer entkoppelnder Stoff, Dinitrophenol, zwar den Grundumsatz des Myxödematösen steigert, nicht aber dessen Stoffwechselstörungen beseitigt (8). Außerdem scheint die Entkoppelung nur einen pharmakologischen Effekt bei extrem hohen Dosen darzustellen, nicht aber einen physiologischen (8, 11).

Frühere Untersuchungen, nach denen Schilddrüsenhormone an Leber- und Muskelzellen den aktiven Natriumtransport hemmen (23) bzw. eine allgemeine zelluläre Wasser- und Ionenabgabe bewirken sollen (28), sind nicht unwidersprochen geblieben. So berichtet STRAUSS (47) von einer Zunahme der intrazellulären K^+ -Konzentration und Abnahme der intrazellulären Na^+ -Konzentration an Leber- und Diaphragmagewebe Trijodthyronin-behandelter Ratten.

Interessant ist in diesem Zusammenhang eine Hypothese von ISMAIL-BEIGI et al. (zitiert nach 47): Danach stimulieren die Schilddrüsenhormone den Metabolismus durch Aktivierung der mitochondrialen ATP-Synthese und der Natriumpumpe, die für die Ausschleusung von Natrium aus den Zellen und für die Aufrechterhaltung bestehender Na^+-K^+ -Gradienten verantwortlich ist; der erhöhte Sauerstoffverbrauch wäre hiernach eine Folge dieser gesteigerten Prozesse (An der Niere besteht übrigens eine lineare Korrelation zwischen Natriumresorption und Sauerstoffverbrauch, das heißt der Sauerstoffverbrauch hängt von der Menge des rückresorbierten Natrium ab (12)).

Nach einer anderen Hypothese (22) verbinden sich die

Schilddrüsenhormone unter Abspaltung von Jod mit Lipiden der Zellmembranen, wobei das freie Jod eine Verringerung des elektrischen Widerstandes der Membranen bewirkt.

Am Herzen werden unter dem Einfluß von Schilddrüsenhormon neben den oben beschriebenen Veränderungen der mitochondrialen Ultrastruktur und der Kapazitäten für verschiedene enzymatische Prozesse eine Erhöhung des Myokardstoffwechsels (3), ein Anstieg der Erregbarkeit des Myokards, der Empfindlichkeit gegenüber vagaler Stimulation, Tachykardie und Erhöhung des Schlagvolumens gefunden (1, 38). ZAIMIS et al. (60) registrieren außerdem einen Anstieg des systolischen Blutdrucks und berichten von einer peripheren Vasodilatation.

Daß die Funktion der Niere wie die aller Zellen, Gewebe und Organe von den Schilddrüsenhormonen direkt und indirekt beeinflußt wird, ist seit Ende des letzten Jahrhunderts bekannt. FUJIMAKI et al. (18) beobachteten 1924 an Kaninchen zwei Stunden nach intravenöser Injektion von 1 mg Thyroxin eine erhebliche Hydrämie; parallel dazu kam es zu einer starken Diurese. Allerdings spielt nach Ansicht dieser Autoren die Niere nur eine passive Rolle, indem sie "das Zuviel an Wasser einfach abströmen läßt" (18: S. 234). Clearanceuntersuchungen in den letzten Jahrzehnten haben jedoch allgemein nach peroraler oder subkutaner Thyroxinapplikation einen Anstieg der glomerulären Filtrationsrate und des renalen Plasmaflusses gezeigt (u. a. 7, 9, 14, 17, 20, 25, 26, 29, 46, 53), während diese Parameter beim Myxödematösen erniedrigt sind (9, 17, 29, 32, 36, 43). Nach HLAD et al. (29) sind die Veränderungen der renalen Hämodynamik möglicherweise auf Veränderungen der kardiovaskulären Hämodynamik zurückzuführen; FORD et al. (17) sehen als Ursache der Clearancesteigerung in erster Linie die Erhöhung des Herzminutenvolumens. Dagegen spricht jedoch

die allgemein als "renale Autoregulation" bezeichnete Tatsache, daß arterielle Blutdruckänderungen innerhalb einer großen Schwankungsbreite durch Anpassung des Gefäßwiderstandes im renalen Vas afferens aufgefangen bzw. ausgeglichen werden, so daß der effektive Filtrationsdruck gleich bleibt (5, 12).

Aus Beobachtungen an Myxödematösen schließen FORD et al. (17), daß auch ein primärer Effekt der Schilddrüsenhormone an der Niere existiert: Er zeigte sich zum Beispiel in einem positiven Einfluß auf das tubuläre Transportmaximum für PAH zeitlich vor Vergrößerung der glomerulären Filtrationsrate und des renalen Plasmaflusses. Andere Autoren beschreiben nach Thyroxinapplikation ebenfalls Zunahme der Reabsorptions- und Sekretionstransportmaxima (9, 17, 29, 46). An ausgewachsenen Tieren beobachtet man unter Thyroxinzufuhr Hypertrophie der renalen Tubuli mit einem Anstieg des mitotischen Index (7); bei jungen Tieren wird das renale Wachstum durch Schilddrüsenhormon auffallend stimuliert (7). Mangel an Schilddrüsenhormon bedingt offenbar eine Ausreifungsstörung der Nierenfunktion (20, 43).

Diese Ergebnisse sprechen für einen direkten Einfluß der Schilddrüsenhormone auf die Nierentubulizellen, wobei anfangs Transportmaxima möglicherweise durch Beschleunigung metabolischer Prozesse erhöht werden, später dann die vergrößerte Masse des Transfersystems ausschlaggebend sein könnte (7).

Zum Verständnis der Nierendurchblutung hat wesentlich die Erforschung des juxtaglomerulären Apparates beigetragen: Der aufsteigende Schenkel der HENLE-Schleife hat hier am Übergang zum distalen Konvolut direkten Kontakt zum Gefäßpol des zum gleichen Nephron gehörenden Glomerulum. An der Kontaktstelle ist das Epithel zu den

sog. Macula-densa-Zellen umdifferenziert, während in der Media der afferenten Arteriole im Bereich der Berührungszone epitneloide Zellen gefunden werden. An der Macula densa werden Natrium-spezifische Rezeptoren vermutet, die bei einer Vermehrung des intratubulären Natriumangebotes nach Erhöhung der glomerulären Filtrationsrate, bei Hypersaliämie oder proximaltubulärer Na^+ -Rückresorptionsinsuffizienz in den Epitheloidzellen des Vas afferens eine Produktionssteigerung von Renin auslösen, einem Enzym, das über verschiedene Zwischenstufen die Bildung von Angiotensin II beeinflusst. Angiotensin II bewirkt eine Konstriktion des Vas afferens. Der vermehrte Druckabfall in diesem Gefäß setzt den effektiven Filtrationsdruck herab, das heißt die glomeruläre Filtrationsrate sinkt und zwangsläufig auch das tubuläre Natriumangebot. Somit ist ein Regelkreis anzunehmen, der der Konstanterhaltung des Natriums im Organismus dient (12, 52).

Thyroxin soll nun nach STRAUB in diesen Autoregulationsmechanismus folgendermaßen eingreifen: Unter seinem Einfluß erhöht sich die Natriumrückresorption im proximalen Tubulussystem der Niere, möglicherweise durch Aktivierung der mitochondrialen ATP-Synthese und der Natriumpumpe (zitiert nach 47). Dadurch verringert sich die Na^+ -Konzentration an der Macula densa. Die Reninproduktion der Epitheloidzellen der afferenten Arteriole wird gedrosselt, und entsprechend dem vermindert freigesetzten Angiotensin II sinkt der afferente Arteriолentonus. Daraus resultiert ein Anstieg des effektiven Filtrationsdrucks und somit eine Erhöhung des renalen Plasmaflusses und der glomerulären Filtrationsrate. Aus dieser Sicht findet die bereits 1947 von CORCORAN et al. (9) erfaßte intrarenale Vasodilatation eine befriedigende Erklärung.

Die Förderung der Diurese durch die Schilddrüsenhormone ist bis jetzt noch nicht befriedigend geklärt. Gesichert ist, daß dieser Effekt vom Vorhandensein des Hypophysenvorderlappens abhängt (31). Auch für die Beteiligung der Nebennierenrinde spricht eine Vielzahl klinischer und experimenteller Befunde (31). Man vermutet (7, 10, 46), daß es unter Thyroxin zu einer Erhöhung des medullären Plasmaflusses kommt, der die Na^+ -Konzentration in der Nierenpapille reduziert und so den Haarnadelgegenstrommechanismus im Sinne einer Einschränkung der renalen Konzentrationsfähigkeit beeinflußt. Des weiteren setzt Schilddrüsenhormon direkt die distaltubuläre Permeabilität für Wasser herab, indirekt durch Reduktion der ADH-Inkretion (infolge Steigerung des Herzzeitvolumens) und durch Erhöhung der Ca^{++} -Konzentration im Extrazellulärraum und im Tubulusharn, was die Rückresorption freien Wassers im distalen Tubulus und im Sammelrohr herabsetzt und so zur Diuresesteigerung beiträgt (3, 19, 30, 54).

In der vorliegenden Arbeit sollte nun geprüft werden, ob und wie von der Dauer der Thyroxinanwendung abhängige Veränderungen bezüglich des effektiven Nierenplasmastromes (C_{PAH}) und der glomerulären Filtrationsrate (C_I , C_K , C_H) zu verzeichnen sind. Eine weitere unbeantwortete Frage ist die nach dem quantitativen Einfluß der Hormondosis auf die direkten und indirekten renalen Effekte.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

I. Material

1. Kaninchen: Die Clearance-Untersuchungen wurden an zwölf Neuseeländer-Kaninchen (11♂, 1♀) durchgeführt, die zu Beginn der Versuche zwischen 2410 g und 3730 g wogen. Während der gesamten Versuchsdauer wurden die Tiere einzeln in Stoffwechselkäfigen gehalten und ausschließlich mit "altromine-K" und Leitungswasser ad libitum ernährt.

2. Thyroxin: L-Thyroxin-Na der Firma Dr. Georg HENNING, Berlin ($C_{15}H_{10}J_4NNaO_4$; Molekulargewicht 798,86; H_2O -Gehalt 7,53 %; L-3,5,3'-Trijodthyroninanteil 0,3 %) wurde als 0,005 %ige wässrige neutrale Lösung subkutan (Bauchhaut) injiziert. 1 ml Lösung enthielt demnach 50 μ g L-Thyroxin.

II. Versuchsansatz

Die zwölf Kaninchen wurden drei Gruppen zugeordnet.

Gruppe I (4 Tiere): Die (als Kontrollen dienenden) Tiere blieben ohne medikamentöse Behandlung.

Gruppe II (4 Tiere): Den Tieren wurde täglich (21 Tage lang) je 0,5 μ g L-Thyroxin pro 100 g Körpergewicht subkutan injiziert.

Gruppe III (4 Tiere): Diese Tiere erhielten täglich je 2,0 μ g L-Thyroxin pro 100 g Körpergewicht subkutan ebenfalls während 21 Tagen.

Bei den Kaninchen aller drei Gruppen wurden je sieben Clearance-Bestimmungen im Abstand von vier Tagen durchgeführt. In den Gruppen II und III erfolgte eine Bestimmung 3 Tage vor Beginn der Thyroxinapplikation, die fol-

genden sechs am 1., 5., 9., 13., 17., 21. Tag nach Beginn der Thyroxinbehandlung.

III. Bestimmungsmethoden

Die Bestimmung der Kreatinin-Clearance (C_K),
der Harnstoff-Clearance (C_H),
der Inulin-Clearance (C_I),
der PAH-Clearance (C_{PAH})

erfolgte in einem Arbeitsgang. Die Untersuchungen wurden am nicht narkotisierten Kaninchen ohne vorherige Nahrungs- oder Flüssigkeitsbeschränkung durchgeführt. Das Tier wurde in einem 40 x 15 x 20 cm großen Kasten untergebracht, an dessen Stirnseite sich ein Loch befand, durch welches der Kopf des Tieres nach außen geführt und mit Hilfe einer Halsmanschette fixiert wurde. Um Verletzungen - besonders im Bereich der Halswirbelsäule - zu vermeiden, war das Behältnis gepolstert.

Der Harn wurde mittels eines handelsüblichen Ballonkatheters (Ch. 8 oder 10) aus der Blase gewonnen. Zur intravenösen Dauerinfusion (Ohrvene) der Lösungen "X" und "C" (s. u.) wurde ein stufenloses Perfusionsgerät (Typ 5001, Infors-AG, Basel) und ein Säuglingsinfusionsbesteck (Zusatzgerät Säugling H, J. PFRIMMER & Co., Erlangen) verwendet. Die Blutentnahmen erfolgten nach Schnitt in die Ohrvene unter Einsatz einer über das Ohr gestülpten gläsernen Saugglocke (Wasserstrahlpumpe).

Die Infusionslösungen hatten folgende Zusammensetzung:

<u>Lösung "X"</u> (Hydratationsperiode):	Na^+	78,2 mVal
	K^+	2,7 mVal
	Ca^{++}	1,2 mVal
	Cl^-	80,9 mVal
	Bicarb. $^-$	1,2 mVal

Glucose 25,0 g/l.

Lösung "C" (Vorperiode und Clearance-Periode):

Na ⁺	77,3 mVal
K ⁺	2,7 mVal
Ca ⁺⁺	1,2 mVal
Cl ⁻	80,0 mVal
Bicarb. ⁻	1,2 mVal
Glucose	22,0 g/l
p-Aminohippurat ⁻	1,2 g = 5,6 mVal
Inulin	6,0 g/l.

Lösung Pr. "C": Die zum Zwecke des "Priming" verwendete Lösung wurde wie folgt hergestellt:

Glucose 5 %	15,0 ml
Ringer-Lösung	22,0 ml
Inulin 10 % ¹	10,0 ml
PAH 20 % ²	<u>3,0 ml</u>
	50,0 ml.

Die Infusionsgeschwindigkeiten betrugen für Lösung "X" 0,5 ml/kg Körpergewicht/min. und für Lösung "C" 0,3 ml/kg Körpergewicht/min. Von der zum "Priming" dienenden Lösung wurden (unmittelbar vor Beginn der Vorperiode möglichst gleichmäßig innerhalb von 5 Minuten; s. Zeitplan) 5 ml/kg Körpergewicht intravenös injiziert.

Bei den Bestimmungen wurde folgender Zeitplan eingehalten:

0 ⁰⁰	Beginn Infusion Lösung "X"
0 ⁴⁰	Beginn Harnsammelperiode 1

1. LAEVOSAN-Gesellschaft Linz / D.

2. CASELLA-RIEDEL Pharma GmbH Frankfurt / M.

0 ⁴⁹	Blutentnahme 1
1 ⁰⁰	Ende Harnsammelperiode 1
1 ⁰⁵	Beginn Harnsammelperiode 2
1 ¹⁴	Blutentnahme 2
1 ²⁵	Ende Harnsammelperiode 2
1 ³⁰	Ende Infusion Lösung "X"
	Beginn Priming "C"
1 ³⁵	Ende Priming "C"
	Beginn Infusion Lösung "C"
2 ²⁰	Beginn Harnsammelperiode 3
2 ²⁹	Blutentnahme 3
2 ⁴⁰	Ende Harnsammelperiode 3
2 ⁴⁵	Beginn Harnsammelperiode 4
2 ⁵⁴	Blutentnahme 4
3 ⁰⁵	Ende Harnsammelperiode 4
3 ¹⁰	Beginn Harnsammelperiode 5
3 ¹⁹	Blutentnahme 5
3 ³⁰	Ende Harnsammelperiode 5

Die Harnsammelperioden dauerten einheitlich 20 Minuten; am Ende jeder Periode wurde die Blase 1 mal mit 10 ml Aqua bidest. und 2 mal mit 10 ml Luft gespült; ebenso wurde vor Beginn der Harnsammelperioden 1 und 3 (am Ende der Vorperioden) verfahren. Vor Beginn der Harnsammelperioden 2, 4, 5 wurden zur restlosen Entfernung des in den fünf Minuten der Zwischenperioden angefallenen Harnes jeweils 2 mal 10 ml Luft instilliert. Die 1 Minute vor Periodenmitte bestimmte Konzentration der Testsubstanzen im Blut wurde als repräsentativ für diesen Zeitabschnitt angesehen. Zur Einstellung eines konstanten Plasmaspiegels der exogenen Testsubstanzen wurde eine Vorperiode von 45 Minuten gewählt.

Die Clearance-Größen wurden aufgrund von chemischen Analysen von Blut (Serum) und Harn aus folgenden Perioden errechnet:

C_K : Perioden 1, 2, 3, 4, 5 (Inf.Lösg."X" u."C")

C_H : Perioden 1, 2, 3, 4, 5 (Inf.Lösg."X" u."C")

C_I : Perioden 3, 4, 5 (Inf.Lösg."C")

C_{PAH} : Perioden 3, 4, 5 (Inf.Lösg."C");

angegeben werden die arithmetischen Mittelwerte.

Die Bestimmungen der Konzentrationen der einzelnen Testsubstanzen erfolgte photometrisch (Mikrolitersystem EPPENDORF) nach folgenden Methoden:

Kreatinin: Methode POPPER, MANDEL und MANGER-
JAFJE' sche Reaktion (39, 44);

Harnstoff: Methode BERTHELOT (6, 15);

Inulin: Anthron-Methode (24);

PAH: Naphthylamin-Methode (24).

IV. Statistik

Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte am Institut für Statistik und Dokumentation der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz.

Die Kaninchen wurden aufgrund der unterschiedlichen Thyroxinbehandlung in drei Gruppen eingeteilt.

1. Pro Gruppe und Versuchstag wird für die einzelnen gemessenen Parameter (C_K , C_H , C_I , C_{PAH}) der Mittelwert $\bar{x}$, die Standardabweichung s und der Standardfehler $s_{\bar{x}}$

errechnet:

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i$$

$$s_{\bar{x}} = \frac{s}{\sqrt{n}}$$

$$s =$$

$$s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n-1}}$$

$$i = 1, 2, \dots, n$$

n = Anzahl der Tiere
pro Gruppe

2. Die Mittelwerte werden mit den Standardfehlern als Säulendiagramme dargestellt.

3. Zur Prüfung, ob zwischen den Gruppen Unterschiede bestehen, wird eine dreifache Varianzanalyse durchgeführt mit den Faktoren A: Gruppe

B: Tiere je Gruppe

C: Zeit (6 Clearanceuntersuchungen

werden mit den Clearanceausgangswerten verglichen). Für diese Rechnungen werden, um die unterschiedliche Ausgangslage in den Gruppen zu nivellieren, von den Meßwerten $t_1 - t_6$ der Meßwert zum Zeitpunkt t_0 abgezogen. Diese so erhaltenen Differenzen werden ebenfalls gemittelt ($d\bar{x}$), deren Standardabweichung berechnet ($s_{d\bar{x}}$) und graphisch dargestellt.

Statistische Beurteilung

Übersteigt der berechnete Prüfwert den für eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 % habilitierten Grenzwert, so gilt der beobachtete Unterschied als statistisch signifikant. Übersteigt der Prüfwert nur den um 5 % habilitierten Grenzwert, so gilt der Unterschied als statistisch auffällig. Wird dieser Grenzwert nicht erreicht, so läßt sich anhand des Stichprobenumfanges keine Entscheidung treffen, und die beobachteten Unterschiede werden als mutmaßlich zufallsbedingt und sachlich nicht vorhanden betrachtet.

ERGEBNISSE

Die Ergebnisse sind in den Tabellen 1 - 4 zusammengefaßt und in den Abbildungen 1 - 24 graphisch dargestellt. Im einzelnen wurden folgende Feststellungen getroffen:

Gruppe I:

In der Kontrollgruppe dürften die Clearancemittelwerte bei gleichen Versuchsbedingungen an den verschiedenen Meßtagen nur gering voneinander abweichen. Das ist bei Kreatinin (Abb. 1 u. 4) und Harnstoff (Abb. 7 u. 10) auch der Fall, weniger bei Inulin (Abb. 13 u. 16) und PAH (Abb. 19 u. 22). Die beiden letztgenannten Parameter zeigen in ihrem zeitlichen Verlauf eine gewisse Übereinstimmung: Die Clearances sinken zu den Zeitpunkten t_4 und t_5 ab und erreichen am letzten Versuchstag wieder das Ausgangsniveau.

Gruppe II:

Das Verhalten der Kreatinin- (Abb. 2 u. 5) und Harnstoff-Clearances (Abb. 8 u. 11) der Gruppe II ($0,5 \mu\text{g}$ Thyroxin/100 g Körpergewicht/Tag) ist unauffällig. Die Werte dieser beiden Meßgrößen differieren in der Beobachtungszeit zum Teil recht beträchtlich voneinander.

Inulin- und PAH-Mittelwerte zeigen in ihrem Verlauf eine gewisse Übereinstimmung. Bei Inulin (Abb. 14 u. 17) kommt es anfangs (t_1) zu einem Abfall des Clearancemittelwertes, vom Zeitpunkt t_1 an steigen die durchschnittlichen Werte, sie liegen ab t_3 über dem Ausgangswert. Bei t_5 zeigt sich

ein minimaler Abfall gegenüber t_4 . Am letzten Beobachtungstag erreicht die gemittelte Clearance ihren höchsten Wert.

Die PAH-Werte dieser Gruppe (Abb. 20 u. 23) steigen von Anfang an stetig. Am letzten Beobachtungstag beträgt der Mittelwert mehr als 150 % des Ausgangswertes.

Statistisch gesehen besteht bei allen Parametern dieser Gruppe zwischen den Mittelwerten an den verschiedenen Meßtagen kein signifikanter Unterschied; auffällig ist nur der Unterschied der PAH-Clearances zwischen den Zeitpunkten t_6 und t_0 .

Gruppe III:

Bei dieser Gruppe (2 μ g Thyroxin/100 g Körpergewicht/Tag) entsprechen sich die Mittelwerte der Kreatinin- (Abb. 3 u. 6) und Harnstoff-Clearances (Abb. 9 u. 12) in ihrem Verlauf weitgehend. Das Verhalten läßt aber keine Aussage über den Einfluß von Thyroxin auf diese Parameter zu.

Die Inulin- (Abb. 15 u. 18) und PAH-Clearances (Abb. 21 u. 24) zeigen von Anfang an eine Vergrößerung, zum Zeitpunkt t_4 (13 Tage nach Beginn der Thyroxinapplikation) erreichen sie ihre höchsten Werte. Danach fallen die PAH-Mittelwerte stetig ab und kehren zum Zeitpunkt t_6 fast wieder zum Ausgangspunkt zurück; auch bei Inulin liegen die Mittelwerte der Meßtage t_5 und t_6 unter dem Wert zum Zeitpunkt t_4 . Allerdings bestehen bei beiden Parametern zwischen den Mittelwerten an den verschiedenen Meßtagen keine signifikante Unterschiede.

Tabelle 1 : Kreatinin - Clearance

a) Mittelwerte der Clearances jedes Tieres pro Versuchstag (t_0 , t_1 usw.) in ml/min.; Mittelwerte der Clearances jeder Gruppe ($\bar{x}$) an den einzelnen Versuchstagen und Standardfehler dieser Mittelwerte ($s_{\bar{x}}$):

		t_0	t_1	t_2	t_3	t_4	t_5	t_6
I	1	6,74	7,70	6,76	7,13	5,92	6,30	5,53
	2	6,30	6,01	6,01	6,37	5,85	5,24	4,59
	3	4,82	4,86	4,09	4,87	4,22	4,99	4,84
	4	5,94	6,20	4,60	3,73	4,23	5,00	6,85
	$\bar{x}$	5,95	6,19	5,37	5,53	5,06	5,38	5,45
	$s_{\bar{x}}$	0,41	0,58	0,62	0,76	0,48	0,31	0,51
II	1	6,06	4,37	5,75	6,14	7,48	7,79	9,07
	2	7,16	8,73	8,18	8,00	10,04	12,08	10,97
	3	8,79	7,56	8,66	10,63	6,79	9,23	6,67
	4	9,02	6,89	5,91	5,78	8,61	4,90	5,96
	$\bar{x}$	7,76	6,89	7,13	7,64	8,23	8,50	8,17
	$s_{\bar{x}}$	0,70	0,92	0,75	1,11	0,71	1,49	1,15
III	1	6,20	4,61	6,02	6,69	5,42	5,14	7,90
	2	4,83	4,00	4,70	6,17	7,09	4,59	6,33
	3	6,25	5,83	5,76	6,95	6,69	5,58	6,45
	4	3,10	2,99	4,65	5,07	5,10	4,87	4,29
	$\bar{x}$	5,10	4,36	5,28	6,22	6,08	5,05	6,24
	$s_{\bar{x}}$	0,74	0,59	0,35	0,42	0,48	0,21	0,74

Gruppe I: kein Thyroxin

Gruppe II: 0,5 μ g Thyroxin/100 g Körpergewicht/Tag

Gruppe III: 2 μ g Thyroxin/100 g Körpergewicht/Tag

1 - 4: Tiere pro Gruppe

t_0 : Zeitpunkt 3 Tage vor Beginn der Thyroxinapplikation

$t_1 - t_6$: am 1., 5., 9., 13., 17., 21. Tag nach Beginn
der Thyroxinapplikation

Tabelle 1 : Kreatinin - Clearance

b) Statistische Maßzahlen: Differenz der Mittelwerte $\bar{x}$ der Clearances der Gruppen ($d\bar{x}$) zwischen den Zeitpunkten $t_1 - t_6$ und den Ausgangswerten zum Zeitpunkt t_0 ; Standardfehler dieser Werte ($s_{d\bar{x}}$):

	t_1-t_0		t_2-t_0		t_3-t_0		t_4-t_0		t_5-t_0		t_6-t_0	
	$d\bar{x}$	$s_{d\bar{x}}$	$d\bar{x}$	$s_{d\bar{x}}$	$d\bar{x}$	$s_{d\bar{x}}$	$d\bar{x}$	$s_{d\bar{x}}$	$d\bar{x}$	$s_{d\bar{x}}$	$d\bar{x}$	$s_{d\bar{x}}$
I	0,24	0,26	-0,59	0,29	-0,43	0,60	-0,90	0,28	-0,57	0,28	-0,50	0,59
II	-0,87	0,83	-0,63	0,88	-0,12	1,10	0,47	1,06	0,74	1,87	0,41	1,75
III	-0,74	0,32	0,19	0,46	1,13	0,33	0,98	0,71	-0,05	0,63	1,15	0,33

c) Varianzanalyse

Beteiligte Einflußgrößen	Freiheits- grade	Mittl. Abwei- chungsquadrate	F	Signifikanz
Gruppe (A)	2	4,82	0,4	nein
Tiere (B) ¹	9	10,81	8,5	ja
Zeit (C)	5	1,26	0,99	nein
Beziehung AC	10	1,68	1,33	nein

1. Die Tiere sind in Gruppen untergeordnet. Somit sind die Wechselwirkungen AB und BC nicht existent.

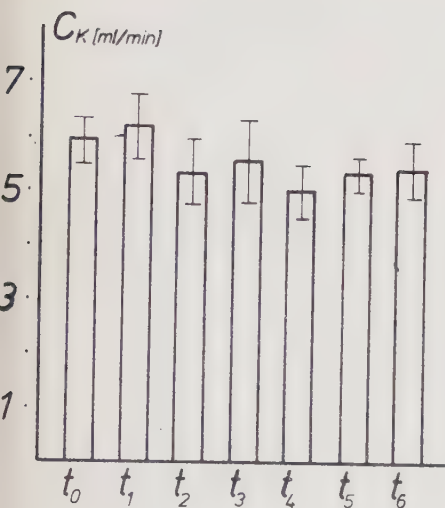


Abb. 1

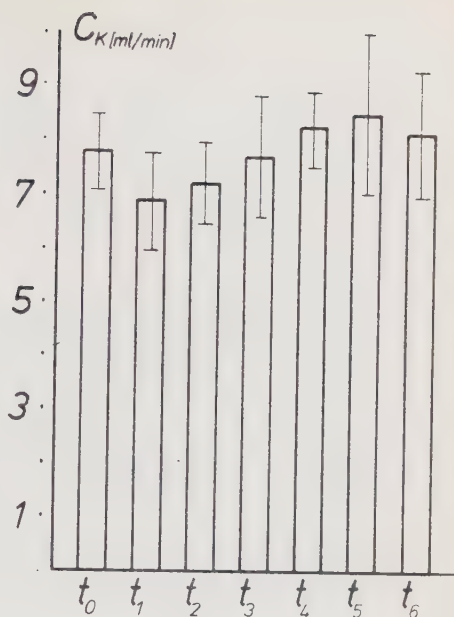


Abb. 2

Kreatinin-Clearance: Abb.1-3

Mittelwerte der einzelnen Gruppen zu den Zeitpunkten $t_0 - t_6$ mit den Standardfehlern der Mittelwerte.

Abb. 1: Gruppe I (kein Thyroxin)

Abb. 2: Gruppe II ($0,5 \mu\text{g}$ Thyroxin/100 g Körpergewicht /Tag)

Abb. 3: Gruppe III ($2 \mu\text{g}$ Thyroxin/100 g Körpergewicht/Tag)

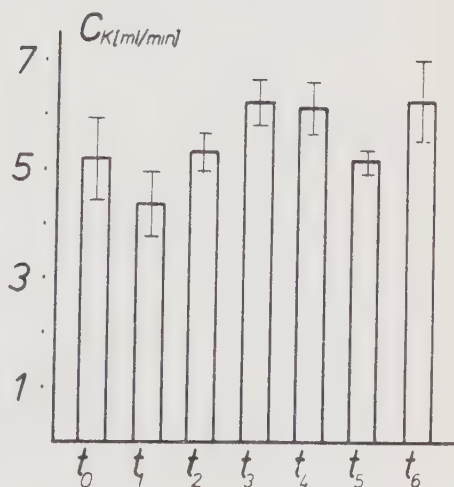


Abb. 3

Kreatinin-Bilanz:

Abb. 4-6

Differenz der Mittelwerte der Clearances der Gruppen zwischen den Zeitpunkten t_1 - t_6 und den Ausgangswerten zum Zeitpunkt t_0 ; Standardfehler dieser Mittelwerte.

Abb. 4: Gruppe I (kein Thyroxin)

Abb. 5: Gruppe II (0,5 μ g Thyroxin/100 g Körpergewicht/Tag)

Abb. 6: Gruppe III (2 μ g Thyroxin/100 g Körpergewicht/Tag)

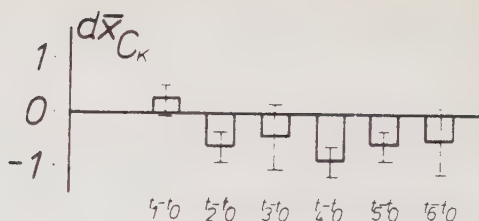


Abb. 4

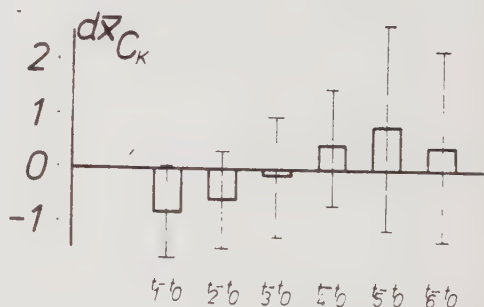


Abb. 5

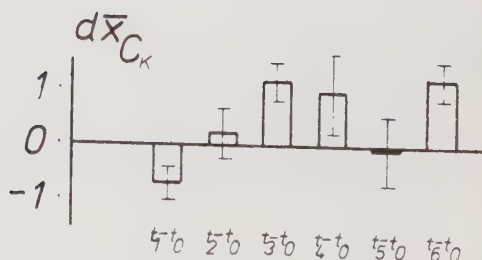


Abb. 6

Tabelle 2 : Harnstoff - Clearance

a) Mittelwerte der Clearances jedes Tieres pro Versuchstag (t_0 , t_1 , usw.) in ml/min.; Mittelwerte der Clearances jeder Gruppe ($\bar{x}$) an den einzelnen Versuchstagen und Standardfehler dieser Mittelwerte ($s_{\bar{x}}$):

		t_0	t_1	t_2	t_3	t_4	t_5	t_6
I	1	5,24	6,77	7,74	6,53	6,29	6,16	5,49
	2	4,92	6,73	6,08	6,59	5,77	4,73	5,91
	3	3,45	3,41	3,97	4,31	3,11	3,60	3,35
	4	4,93	4,84	4,66	4,93	4,55	3,78	5,18
	$\bar{x}$	4,64	5,44	5,61	5,59	4,93	4,57	4,98
	$s_{\bar{x}}$	0,40	0,81	0,83	0,57	0,71	0,59	0,56
II	1	3,58	3,30	4,90	5,63	5,47	6,08	9,00
	2	3,93	8,29	7,88	4,71	7,76	6,75	8,28
	3	4,64	4,30	5,25	5,13	3,40	4,34	4,52
	4	5,66	3,82	3,91	4,55	5,49	3,84	5,91
	$\bar{x}$	4,45	4,93	5,49	5,01	5,53	5,25	6,93
	$s_{\bar{x}}$	0,46	1,14	0,85	0,24	0,89	0,69	1,04
III	1	4,63	4,46	5,81	5,53	3,77	6,38	6,44
	2	4,07	1,08	2,72	4,57	6,90	3,61	5,27
	3	5,64	6,31	5,60	7,41	6,93	5,80	6,45
	4	2,42	1,67	1,92	2,16	3,54	2,88	2,26
	$\bar{x}$	4,19	3,38	4,01	4,92	5,29	4,67	5,11
	$s_{\bar{x}}$	0,67	1,22	0,99	1,09	0,94	0,84	0,99

Gruppe I: kein Thyroxin

Gruppe II: 0,5 μ g Thyroxin/100 g Körpergewicht/Tag

Gruppe III: 2 μ g Thyroxin/100 g Körpergewicht/Tag

1 - 4: Tiere pro Gruppe

t_0 : Zeitpunkt 3 Tage vor Beginn der Thyroxinapplikation

t_1 - t_6 : am 1., 5., 9., 13., 17., 21. Tag nach Beginn der Thyroxinapplikation

Tabelle 2 : Harnstoff - Clearance

b) Statistische Maßzahlen: Differenz der Mittelwerte $\bar{x}$ der Clearances der Gruppen ($d\bar{x}$) zwischen den Zeitpunkten $t_1 - t_6$ und den Ausgangswerten zum Zeitpunkt t_0 ; Standardfehler dieser Werte ($s_{d\bar{x}}$):

	t_1-t_0		t_2-t_0		t_3-t_0		t_4-t_0		t_5-t_0		t_6-t_0	
	$d\bar{x}$	$s_{d\bar{x}}$	$d\bar{x}$	$s_{d\bar{x}}$	$d\bar{x}$	$s_{d\bar{x}}$	$d\bar{x}$	$s_{d\bar{x}}$	$d\bar{x}$	$s_{d\bar{x}}$	$d\bar{x}$	$s_{d\bar{x}}$
I	0,80	0,50	0,98	0,59	0,96	0,36	0,30	0,38	-0,07	0,43	0,35	0,23
II	0,48	1,34	1,03	1,17	0,55	0,65	1,08	1,12	0,80	1,12	2,48	1,41
III	-0,81	0,78	-0,18	0,53	0,73	0,42	1,10	0,76	0,48	0,47	0,92	0,41

c) Varianzanalyse

Beteiligte Einflußgrößen	Freiheits- grade	Mittl. Abwei- chungsquadrate	F	Signifikanz
Gruppe (A)	2	3,15	0,32	nein
Gruppe (B) ¹	9	9,77	9,3	ja
Gruppe (C)	5	1,00	1,6	nein
Wiederholung	10	1,65	1,57	nein

1. Die Tiere sind in Gruppen untergeordnet. Somit sind die Wechselwirkungen AB und BC nicht existent.

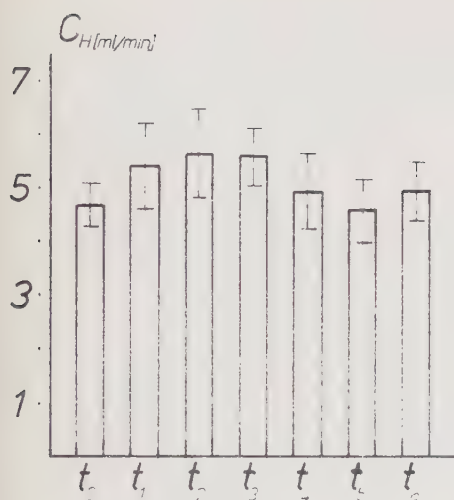


Abb. 7

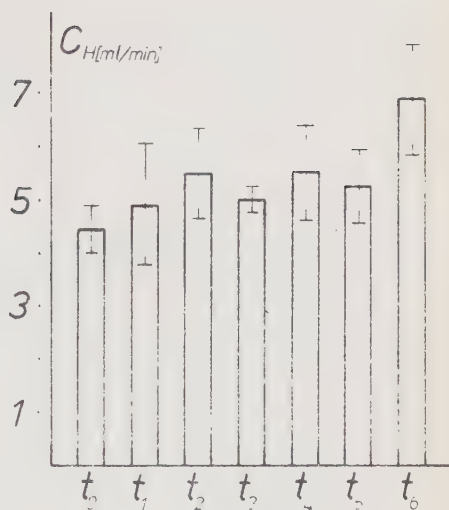


Abb. 8

Harnstoff-Clearance: Abb.7-9

Mittelwerte der einzelnen Gruppen zu den Zeitpunkten $t_0 - t_6$ mit den Standardfehlern der Mittelwerte.

Abb.7: Gruppe I (kein Thyroxin)

Abb.8: Gruppe II (0,5 µg Thyroxin/100 g Körpergewicht/Tag)

Abb.9: Gruppe III (2 µg Thyroxin/100 g Körpergewicht/Tag)

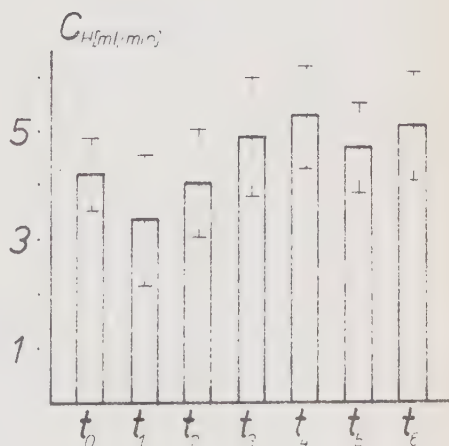


Abb. 9

Harnstoff-Clearance:

Abb. 10-12

Differenz der Mittelwerte der Clearances der Gruppen zwischen den Zeitpunkten t_1 - t_6 und den Ausgangswerten zum Zeitpunkt t_0 ; Standardfehler dieser Mittelwerte.

Abb. 10: Gruppe I (kein Thyroxin)

Abb. 11: Gruppe II (0,5 μ g Thyroxin/100 g Körpergewicht/Tag)

Abb. 12: Gruppe III (2 μ g Thyroxin/100 g Körpergewicht/Tag)

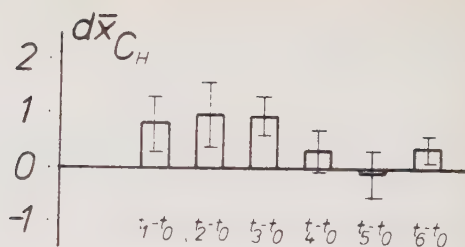


Abb. 10

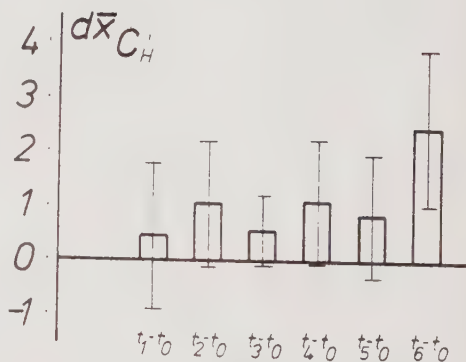


Abb. 11

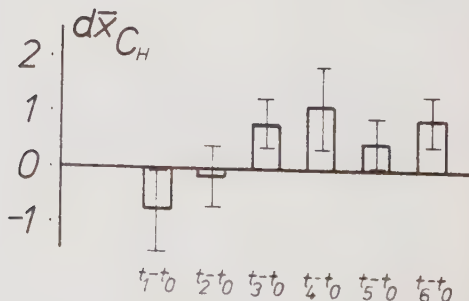


Abb. 12

Tabelle 3 : Inulin - Clearance

a) Mittelwerte der Clearances jedes Tieres pro Versuchstag (t_0 , t_1 usw.) in ml/min.; Mittelwerte der Clearances jeder Gruppe ($\bar{x}$) an den einzelnen Versuchstagen und Standardfehler dieser Mittelwerte ($s_{\bar{x}}$):

		t_0	t_1	t_2	t_3	t_4	t_5	t_6
I	1	14,92	14,42	16,45	14,30	13,20	12,84	15,35
	2	12,67	14,27	11,15	13,87	11,97	7,17	14,31
	3	9,59	11,61	10,44	10,57	8,72	10,31	9,55
	4	12,24	11,43	11,71	10,89	8,19	9,19	11,98
	$\bar{x}$	12,36	12,55	12,44	12,41	10,52	9,88	12,30
	$s_{\bar{x}}$	1,09	0,31	1,36	0,97	1,22	1,18	1,29
II	1	14,14	11,03	13,60	19,24	14,79	12,21	23,82
	2	17,19	16,30	16,59	15,07	19,76	19,92	23,75
	3	14,29	9,03	10,62	10,78	3,69	12,51	9,21
	4	13,34	13,79	9,39	11,81	15,10	12,63	16,31
	$\bar{x}$	13,99	12,55	12,63	14,23	14,59	14,32	18,40
	$s_{\bar{x}}$	0,22	1,58	1,55	1,91	2,27	1,87	3,43
III	1	10,82	10,12	14,39	15,61	12,84	13,14	16,76
	2	9,18	9,51	13,04	9,77	18,17	14,30	13,05
	3	14,08	20,20	17,35	21,39	19,54	16,18	15,11
	4	9,07	6,46	7,00	9,18	10,75	3,03	7,75
	$\bar{x}$	10,79	11,57	14,55	14,11	15,33	12,21	15,17
	$s_{\bar{x}}$	1,17	2,99	3,13	2,57	2,10	1,74	1,96

Gruppe I: kein Thyroxin

Gruppe II: 0,5 μ g Thyroxin/100 g Körpergewicht/Tag

Gruppe III: 2 μ g Thyroxin/100 g Körpergewicht/Tag

1 - 4: Tiere pro Gruppe

t_0 : Zeitpunkt 3 Tage vor Beginn der Thyroxinapplikation

$t_1 - t_6$: am 1., 5., 9., 13., 17., 21. Tag nach Beginn der Thyroxinapplikation

Tabelle 3 : Inulin - Clearance

b) Statistische Maßzahlen: Differenz der Mittelwerte $\bar{x}$ der Clearances der Gruppen ($d\bar{x}$) zwischen den Zeitpunkten $t_1 - t_6$ und den Ausgangswerten zum Zeitpunkt t_0 ; Standardfehler dieser Werte ($s_{d\bar{x}}$):

	t_1-t_0		t_2-t_0		t_3-t_0		t_4-t_0		t_5-t_0		t_6-t_0	
	$d\bar{x}$	$s_{d\bar{x}}$	$d\bar{x}$	$s_{d\bar{x}}$	$d\bar{x}$	$s_{d\bar{x}}$	$d\bar{x}$	$s_{d\bar{x}}$	$d\bar{x}$	$s_{d\bar{x}}$	$d\bar{x}$	$s_{d\bar{x}}$
I	0,59	0,71	0,08	0,68	0,05	0,62	-1,84	0,77	-2,48	1,29	0,44	0,42
II	-1,44	1,66	-1,32	1,43	0,24	1,85	0,60	2,32	0,33	1,82	4,41	3,48
III	0,79	1,88	2,16	1,41	3,33	1,83	4,54	1,71	2,13	1,26	2,38	1,59

c) Varianzanalyse

Beteiligte Einflußgrößen	Freiheits- grade	Mittl.Abwei- chungsquadrate	F	Signifikanz
Gruppe (A)	2	59,14	1,55	nein
Tiere (B) ¹	9	38,15	7,1	ja
Zeit (C)	5	10,58	1,97	nein
Beziehung AC	10	10,26	1,91	nein

1. Die Tiere sind in Gruppen untergeordnet. Somit sind die Wechselwirkungen AB und BC nicht existent.

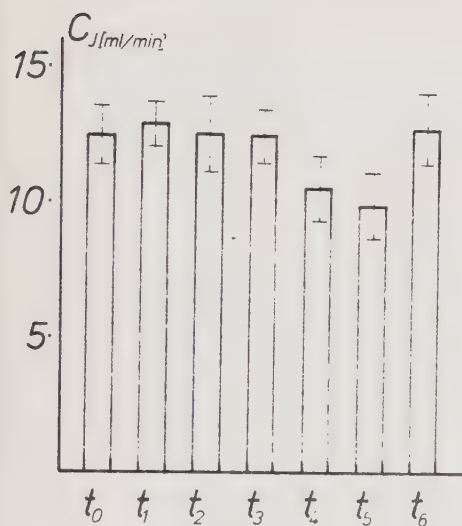


Abb. 13

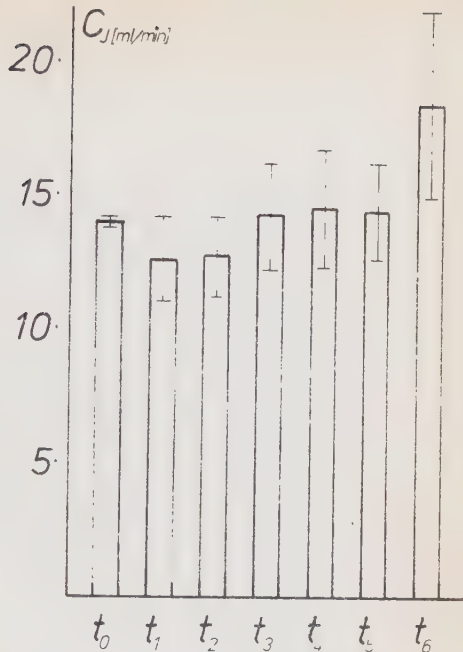


Abb. 14

Inulin-Clearance: Abb.13-15

Mittelwerte der einzelnen Gruppen zu den Zeitpunkten $t_0 - t_6$ mit den Standardfehlern der Mittelwerte.

Abb. 13: Gruppe I (kein Thyroxin)

Abb. 14: Gruppe II (0,5 µg Thyroxin/100 g Körpergewicht/Tag)

Abb. 15: Gruppe III (2 µg Thyroxin/100 g Körpergewicht/Tag)

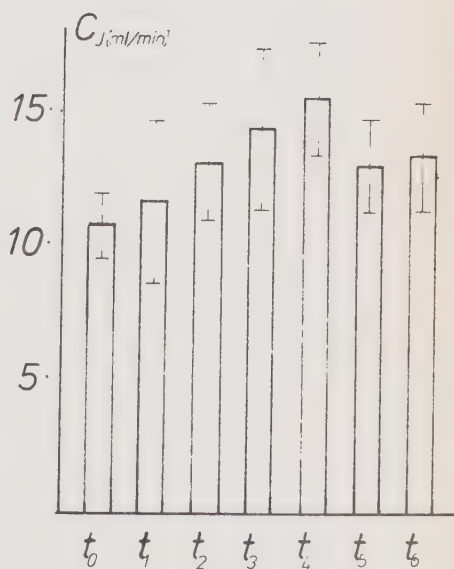


Abb. 15

Inulin-Clearance:

Abb. 16-18

Differenz der Mittelwerte der Clearances der Gruppen zwischen den Zeitpunkten t_1 - t_6 und den Ausgangswerten zum Zeitpunkt t_0 ; Standardfehler dieser Mittelwerte.

Abb. 16: Gruppe I (kein Thyroxin)

Abb. 17: Gruppe II (0,5 μ g Thyroxin/100 g Körpergewicht/Tag)

Abb. 18: Gruppe III (2 μ g Thyroxin/100 g Körpergewicht/Tag)

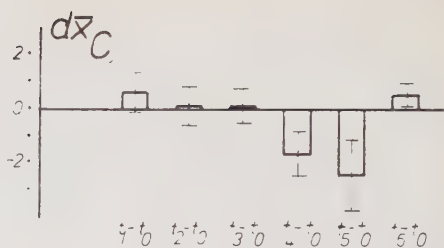


Abb. 16

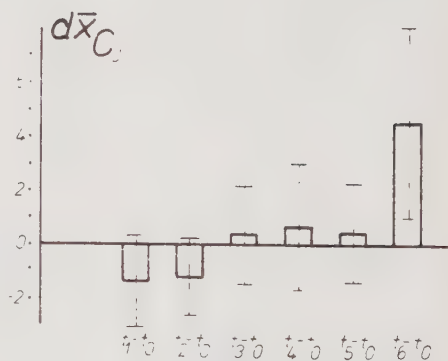


Abb. 17

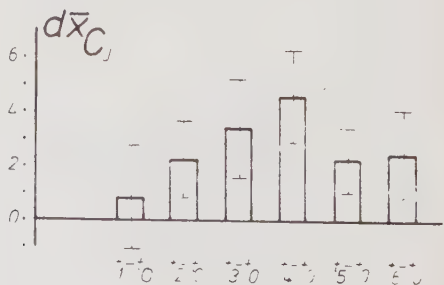


Abb. 18

Tabelle 4 : PAH - Clearance

a) Mittelwerte der Clearances jedes Tieres pro Versuchstag (t_0 , t_1 usw.) in ml/min.; Mittelwerte der Clearances jeder Gruppe ($\bar{x}$) an den einzelnen Versuchstagen und Standardfehler dieser Mittelwerte ($s_{\bar{x}}$):

	t_0	t_1	t_2	t_3	t_4	t_5	t_6
I 1	36,84	38,24	44,12	44,29	37,11	42,00	42,36
2	38,72	42,00	34,51	40,48	38,95	33,15	42,86
3	29,30	34,57	33,46	33,76	32,39	33,66	27,34
4	30,84	32,69	34,17	35,80	29,93	26,79	31,71
$\bar{x}$	33,93	36,88	36,57	38,58	34,60	33,90	36,07
$s_{\bar{x}}$	2,28	2,06	2,53	2,37	2,08	3,12	3,88
II 1	34,17	35,26	40,38	55,18	52,00	43,93	68,22
2	44,45	66,31	68,34	58,80	76,46	73,47	91,06
3	35,65	30,92	40,07	37,28	31,82	55,37	39,76
4	39,18	42,16	31,70	31,89	33,92	32,89	51,49
$\bar{x}$	40,61	43,66	45,12	45,79	48,55	51,42	62,63
$s_{\bar{x}}$	2,00	7,90	8,00	6,60	10,35	8,67	11,13
III 1	31,57	29,97	32,37	38,41	29,62	39,49	39,71
2	38,48	40,01	40,66	39,40	52,16	47,06	43,06
3	44,99	61,54	57,00	61,43	61,12	57,58	53,78
4	31,12	22,08	24,51	27,86	37,40	27,73	20,43
$\bar{x}$	36,54	38,40	38,64	41,78	45,08	42,97	39,25
$s_{\bar{x}}$	3,28	8,54	6,95	7,05	7,10	6,29	6,95

Gruppe I: kein Thyroxin

Gruppe II: $0,5 \mu\text{g}$ Thyroxin/100 g Körpergewicht/Tag

Gruppe III: $2 \mu\text{g}$ Thyroxin/100 g Körpergewicht/Tag

1 - 4: Tiere pro Gruppe

t_0 : Zeitpunkt 3 Tage vor Beginn der Thyroxinapplikation

$t_1 - t_6$: am 1., 5., 9., 13., 17., 21. Tag nach Beginn der Thyroxinapplikation

Tabelle 4 : PAH - Clearance

b) Statistische Maßzahlen: Differenz der Mittelwerte $\bar{x}$ der Clearances der Gruppen ($d\bar{x}$) zwischen den Zeitpunkten $t_1 - t_6$ und den Ausgangswerten zum Zeitpunkt t_0 ; Standardfehler dieser Werte ($s_{d\bar{x}}$):

	t_1-t_0		t_2-t_0		t_3-t_0		t_4-t_0		t_5-t_0		t_6-t_0	
	$d\bar{x}$	$s_{d\bar{x}}$	$d\bar{x}$	$s_{d\bar{x}}$	$d\bar{x}$	$s_{d\bar{x}}$	$d\bar{x}$	$s_{d\bar{x}}$	$d\bar{x}$	$s_{d\bar{x}}$	$d\bar{x}$	$s_{d\bar{x}}$
I	2,95	0,87	2,64	2,44	4,66	1,17	0,67	0,85	-0,03	2,78	2,14	1,68
II	3,05	6,67	4,51	6,91	5,18	4,99	7,94	8,63	10,80	8,19	22,02	9,26
III	1,86	5,37	2,10	3,83	5,24	4,27	8,54	4,07	6,43	3,43	2,71	4,56

c) Varianzanalyse

Beteiligte Einflußgrößen	Freiheits- grade	Mittl. Abwei- chungsquadrate	F	Signifikanz
Gruppe (A)	2	281,97	0,6	nein
Tiere (B) ¹	9	464,03	13,74	ja
Zeit (C)	5	61,99	1,84	nein
Beziehung AC	10	86,86	2,57	auffällig

1. Die Tiere sind in Gruppen untergeordnet. Somit sind die Wechselwirkungen AB und BC nicht existent.

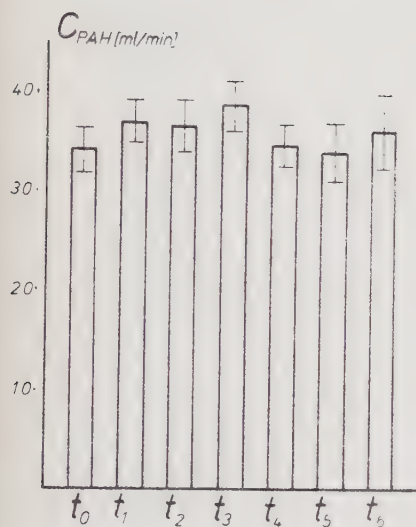


Abb. 19

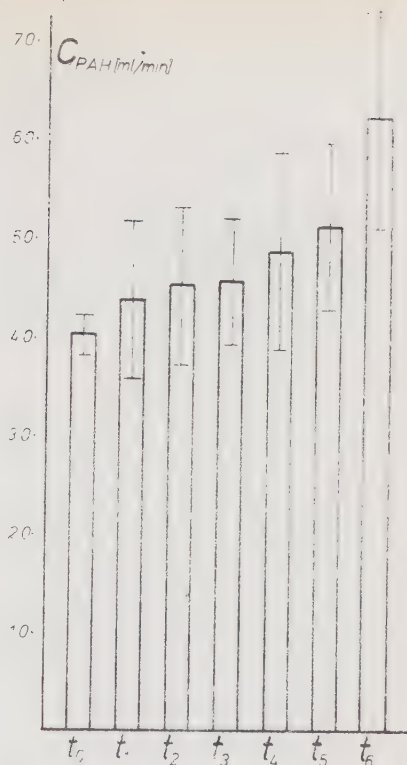


Abb. 20

PAH-Clearance: Abb. 19-21

Mittelwerte der einzelnen Gruppen zu den Zeitpunkten $t_0 - t_6$ mit den Standardfehlern der Mittelwerte.

Abb. 19: Gruppe I (kein Thyroxin)

Abb. 20: Gruppe II (0,5 µg Thyroxin/100 g Körpergewicht/Tag)

Abb. 21: Gruppe III (2 µg Thyroxin/100 g Körpergewicht/Tag)

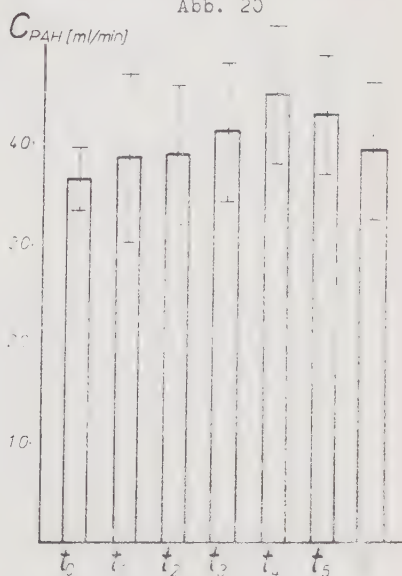


Abb. 21

PAH-Clearance: Abb.22-24

Differenz der Mittelwerte der Clearances der Gruppen zwischen den Zeitpunkten t_1 - t_6 und den Ausgangswerten zum Zeitpunkt t_0 ; Standardfehler dieser Mittelwerte.

Abb. 22: Gruppe I (kein Thyroxin)

Abb. 23: Gruppe II (0,5 μ g Thyroxin/100 g Körpergewicht/Tag)

Abb. 24: Gruppe III (2 μ g Thyroxin/100 g Körpergewicht/Tag)

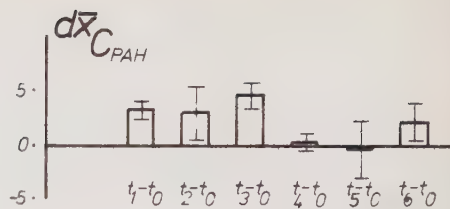


Abb. 22

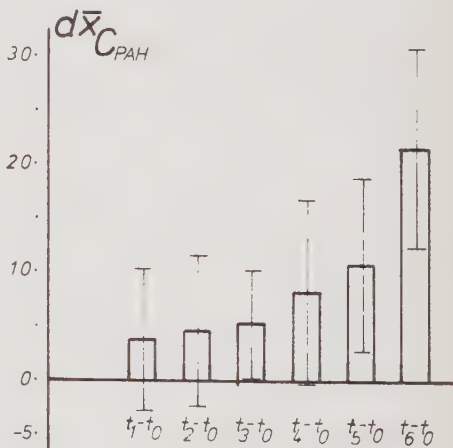


Abb. 23

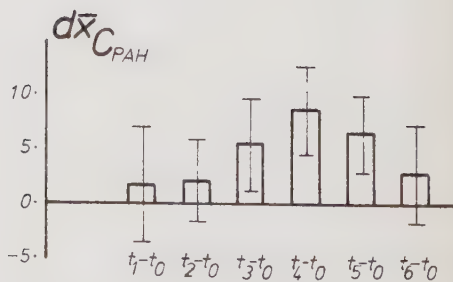


Abb. 24

DISKUSSION DER ERGEBNISSE

A Erörterung

Gruppe III: Das Verhalten der PAH-Clearance (Abb. 21 u. 24) (und eingeschränkt auch das der Inulin-Clearance (Abb. 15 u. 18)) läßt sich hier mit folgender Vorstellung in Einklang bringen:

Unter der Dosis von 2 μ g L-Thyroxin/100 g Körpergewicht/Tag kommt es aufgrund des Schilddrüsenhormoneffektes zunächst zu einem Anstieg der Clearances. Nach einer Latenzzeit, die im Versuch zehn bis sechzehn Tage beträgt, reagiert der Organismus auf die durch die exogene Zufuhr bedingte Erhöhung des Thyroxinspiegels über einen feedback-Mechanismus mit einer Verringerung der Bildung des thyreotropen Hormones TSH (s. a. 31, 40, 45, 48, 55). Dadurch geht die Bildung körpereigenen Schilddrüsenhormones zurück; dies zeigt sich an einem Absinken der Clearances. Unter konstanter exogener Zufuhr von Thyroxin wird nun allmählich die endogene Produktion des Hormones so weit reduziert, daß sich die Clearance immer mehr dem Ausgangswert annähert; wahrscheinlich würde sie sich bei nicht allzu hohen Dosen auf diesen Wert einpendeln. Um diese Deutung zu erhärten, müssen allerdings noch Clearance-Messungen in späteren Zeitpunkten durchgeführt werden.

Gruppe II: Folgende Vorstellung mag zum Verständnis des Verhaltens der PAH-Clearance (Abb. 20 u. 23) und eingeschränkt der Inulin-Clearance (Abb. 14 u. 17) in dieser Gruppe beitragen:

Bei der Dosis von $0,5 \mu\text{g}$ L-Thyroxin/100 g Körpergewicht/Tag liegt die Einzeldosis so niedrig, daß sie allein nur einen geringen Anstieg der Clearances bewirken kann. Da die Halbwertszeit von Thyroxin im Organismus sechs bis elf Tage beträgt (13), ist bei täglicher Hormonapplikation mit einer Summation des Einzeleffektes zu rechnen, was sich in einer allmählichen Erhöhung der Inulin- und PAH-Clearances zu erkennen gibt. Entsprechend der niedrigeren Dosis (im Vergleich zu Gruppe III) wird hier der "Fühler" im Regelkreis Hypophyse - Thyroidea später als bei Gruppe III auf die durch die exogene Hormonapplikation bedingte Erhöhung des "Istwertes" (des aktuellen Thyroxinspiegels) mit einer Verringerung der Produktion des thyreotropen Hormones reagieren. Diese Phase der Abnahme der Clearances ist bei Gruppe II nicht erfaßt. Auch hier werden erst über längere Zeiträume hinweg durchgeführte Untersuchungen Aufschluß geben können.

B Kritik

Die hier mitgeteilten Ergebnisse, die bei der statistischen Auswertung keine signifikanten Unterschiede im Verhalten der Tiergruppen zu den verschiedenen Zeitpunkten aufweisen, bestätigen nicht die bekannten Arbeiten über den Einfluß von Thyroxin auf die Funktion der Niere. Es muß die Frage gestellt werden, welche Faktoren die Resultate der vorliegenden Untersuchungen beeinflusst haben könnten.

I. Tiermaterial

Um die einzelnen Tiere und Tiergruppen miteinander vergleichen zu können, müssen folgende Forderungen erhoben werden: Die Kaninchen sollen der selben Rasse angehören,

etwa gleich alt und schwer sein und während der Versuche unter den selben Bedingungen gehalten werden (Nahrung, Käfig, Raumtemperatur). Als Kriterien für ihre Gesundheit kann man neben einer sorgfältigen Inspektion nur noch eine mehrmalige Gewichtskontrolle in einer längeren Beobachtungszeit vor Versuchsbeginn heranziehen.

Die Versuchstiere gehörten der selben Rasse an; elf waren männlichen und eines weiblichen Geschlechts. Ihre Gewichte zu Versuchsbeginn lagen zwischen 2250 g und 3730 g. Die Tiere wurden zum Teil von einer einschlägigen Firma (STOCK, Gelnhausen), zum Teil wegen Lieferschwierigkeiten von Züchtern aus der Umgebung von Mainz erworben. Vor Versuchsbeginn wurden Gewicht und Gesundheitszustand der Tiere zweimal im Abstand von drei Tagen geprüft.

II. Versuch

1. Blasenkatheter: Der Harn wurde durch Einführung eines Ballonkatheters in die Blase gewonnen. Die Fehlermöglichkeiten hierbei sind:

- a) ungünstige Lage des Ballons und damit der Katheteröffnung ("Auge") in der Blase, was Restharn bedingen mag;
- b) Abpressen und damit Verlust des Harnes zwischen Katheter und Harnröhrenwand;
- c) Blutung aus der Schleimhaut der ableitenden Harnwege;
- d) Infektion der ableitenden Harnwege.

Zu a) Vor Einführung des Blasenkatheters wurde der Ballon probeweise aufgeblasen, um seine Form zu überprüfen. Wenn nach Spülung mit Aqua bidest. und Luft sich die Blase nicht völlig entleerte, so konnte man durch vorsichtigen Druck auf den Unterbauch einen zusätzlichen Reiz zur Kontraktion der Blasenmuskulatur ausüben.

Zu b) Wenn sich bereits während der Blasenpülung die Blasenmuskulatur kontrahierte - was daran festzustellen war, daß das Kaninchen das Becken leicht anhub -, so mußte man die Spülung sofort unterbrechen, damit der Harn nicht zwischen Katheter- und Harnröhrenwand abgepreßt wurde und somit verloren ging. Anschließend wurde die restliche Spülflüssigkeit und Luft zugeführt. Das vorzeitige Abpressen trat - wenn überhaupt - schon bei der ersten Blasenpülung auf, also zu Ende der ersten Vorperiode, bei der der Harn noch verworfen wird; zur Vermeidung weiterer Harn- und Spülflüssigkeitsverluste aus der Blase wurde bei den folgenden Spülungen Aqua bidest. und Luft in kleinen Portionen instilliert.

Zu c) Eine im Harn makroskopisch sichtbare Blutung der Schleimhaut der ableitenden Harnwege kam trotz vorsichtiger Manipulation mit dem Blasen Katheter bei 84 Versuchen 20mal vor; 9mal begann sie vor der ersten Harnsammelperiode und sistierte im allgemeinen spontan.

Zu d) Die äußere Harnröhrenmündung wurde vor Legen des Blasen Katheters nicht desinfiziert. Es wurden keine mikrobiologischen Untersuchungen durchgeführt, so daß die Frage nach einer Infektion der ableitenden Harnwege unbeantwortet bleibt.

2. Venenkatheter und Infusion: Das Einlegen eines Venenkatheters in die Ohrvene bereitete keine Schwierigkeiten. Die Gefahr einer paravenösen Infusion war nicht gegeben. Die zu infundierenden Lösungen wurden vor Versuchsbeginn frisch hergestellt.

3. Blutentnahme: Zur Analyse der Testsubstanzen im Serum wurde etwa 1 ml Blut pro Blutentnahme benötigt. Da der Abstand zwischen den einzelnen entnommenen Proben min-

destens fünfundzwanzig Minuten betrug, die Blutung der durch Schnitt eröffneten Ohrvene aber bereits kurze Zeit nach der Blutentnahme (spontan) zum Stehen kam und durch Ankratzen der Wundränder nicht immer neu in Gang gebracht werden konnte, mußte die Ohrvene im Verlauf eines Versuches zwei- bis dreimal durch Schnitt eröffnet werden. Es floß hierbei nie genügend Blut spontan ab, so daß mit einer über das Ohr gestülpten Saugglocke gearbeitet werden mußte. Um in der Saugglocke einen ausreichenden Unterdruck zu erzeugen, war es nötig, diese am Ohransatz fest gegen den Schädel des Kaninchens zu pressen. Dies führte am Ohr manchmal zu sichtbaren Ödemen. Es besteht die Möglichkeit, daß

- a) bei den Blutentnahmen Gewebsflüssigkeit mit abgepreßt wurde,
- b) durch den Unterdruck die Gefäßwände so geschädigt wurden, daß nach Beendigung der Blutentnahmen ein Austritt der Testsubstanzen aus dem Gefäßsystem erfolgte.

Es stellt sich daher die Frage, ob und wie weit die Konzentrationen der Testsubstanzen in den entnommenen Proben mit den aktuellen Plasmaspiegeln übereinstimmen. Die gemessenen Werte in den Blutentnahmen zeigten im Verlauf eines Versuches jedoch so geringe Schwankungen, daß ein Rückschluß von den Meßdaten auf den tatsächlichen Plasmaspiegel gerechtfertigt erscheint.

4. Thyroxin: Das Thyroxinpulver wurde nach den Anweisungen der Herstellerfirma aufgelöst, verdünnt, in sterile Plastikgefäße abgefüllt und eingefroren. Nach Auftauen entsprechender Mengen erfolgte die Injektion subkutan unter die Bauchhaut ohne vorheriges Abrasieren der Haare oder Desinfektion.

5. Außentemperatur: Nach MELANDER (33) spielt die Umgebungstemperatur bei Untersuchungen der Schilddrüsenfunktion eine wichtige Rolle, da geringe Schwankungen bereits eine Änderung der Schilddrüsenaktivität hervorrufen. Dies wurde bei den hier mitgeteilten Untersuchungen nicht berücksichtigt; die Versuche wurden in den Monaten Februar bis August 71 durchgeführt.

III. Labor

Die Methoden zur Bestimmung der Konzentrationen der verschiedenen Substanzen sind recht spezifisch. Bei der Messung von Kreatinin werden alle Verbindungen mit einer aktiven Methylengruppe erfaßt, was etwas zu hohe Werte ergeben kann (27). Ketonkörper und Trübungen der zu untersuchenden Proben bedingen ebenfalls zu hohe Resultate (34). Die Harnstoffbestimmung wird durch Spuren von Ammoniak gestört, deshalb sollte nur frisch destilliertes Wasser verwendet werden (4); andererseits wird der störende Einfluß von Ammoniak dadurch ausgeschaltet, daß beim Leerwert die gleiche Menge destilliertes Wasser wie bei den einzelnen Proben zugefügt wird (4). Da Kreatinin und Harnstoff auch in den Erythrozyten vorhanden sind, kommt eine Hämolyse in Serum oder Harn die Konzentration beider Substanzen beträchtlich (41); das ist bei den (von außen zugeführten) Substanzen Inulin und PAH nicht der Fall. Zur Kontrolle von Kreatinin und Harnstoff wurde ein Kontrollserum mitgeführt. Für die Analyse der Testsubstanzen im Harn mußten die Proben verdünnt werden (Kreatinin 1:5, Harnstoff 1:10, Inulin 1:50, PAH 1:100), dabei wurde mit Mikropipetten (Mikrolitersystem EPPENDORF) gearbeitet.

IV. Clearances

1. Die Clearance einer Substanz, definiert als die Plasmamenge, die pro Minute von dieser Substanz durch deren Ausscheiden in der Niere befreit wird, wird berechnet aus

$$C = \frac{\text{Harnmenge} \times \text{Harnkonzentration}}{\text{Plasmakonzentration}}.$$

2. Für die einzelnen Clearance-Methoden können folgende Feststellungen getroffen werden: Kreatinin und Harnstoff geben als körpereigene Stoffe wohl einen gewissen Hinweis auf die filtrative Ausscheidungsleistung der Niere, andererseits aber bieten sie kein genaues Maß für die glomeruläre Filtrationsrate, da Kreatinin filtriert und tubulär sezerniert wird (56), Harnstoff nach der glomerulären Filtration im proximalen Tubulus zum Teil rückresorbiert wird und einer intratubulären Rezirkulation im Bereich des Nierenmarkes unterliegt (56). Inulin dagegen wird nur glomerulär filtriert und weder rückresorbiert noch sezerniert, so daß diesem Stoff für die Berechnung der glomerulären Filtrationsrate die größte Bedeutung zukommt. PAH, das besonders eng mit der Nierenrindendurchblutung korreliert ist, gibt bei niedrigen Plasmaspiegeln den effektiven Nierenplasmafluß an. Die renale Extraktion beträgt etwa 93 %, da nur die durch die Nierenrinde strömende Blutmenge an exkretorisches Gewebe im proximalen Tubuluskonvolut gelangt (35).

3. Harnsammlung und Messung des Urinvolumens bereitete keine Schwierigkeiten. Allerdings war der Harnfluß in den ersten Sammelperioden trotz 40-minütiger Vorperiode zur Einleitung der Diurese teilweise recht gering: er betrug bei 14 Versuchen (Gesamtzahl 84) in einer der ersten zwei Harnsammelperioden weniger als 2 ml/20 min., an 8 Ver-

suchstagen wurden in einer der letzten drei Sammelperioden weniger als 2 ml in 20 Minuten aufgefangen. Bei geringer Harnproduktion wirken sich nicht ausschaltbare Harnsammelfehler nun wesentlich stärker aus. Außerdem kann Harnstoff tubulär rückdiffundieren (21), so daß im Blasenharn weniger Substanz enthalten ist als während der Clearance-Perioden von der Niere abgegeben worden ist.

Falsche Werte in der Kreatinin- und Harnstoff-Clearance treten ebenfalls bei Hämolyse auf. Wenn der Urin hämorrhagisch war, wurde er sofort zentrifugiert, um eine Hämolyse soweit möglich zu vermeiden.

Bei der Bestimmung der PAH-Clearance darf die Konzentration dieser Substanz im Plasma eine gewisse Höhe nicht überschreiten, um eine vollständige Eliminierung während einer Passage durch die Niere zu gewährleisten. Die PAH-Werte im Serum schwankten insgesamt zwischen 0,8 mg% und 3,1 mg%; beim Menschen wird ein Plasmaspiegel von 1 - 3 mg% als geeignet für die Ermittlung der PAH-Clearance angesehen (27).

Z U S A M M E N F A S S U N G

Es wurde an Neuseeländer-Kaninchen der Einfluß von L-Thyroxin auf die glomeruläre Filtrationsrate und den effektiven Nierenplasmastrom mit Hilfe von Kreatinin-, Harnstoff-, Inulin- und PAH-Clearancebestimmungen untersucht. Zwölf Tiere wurden drei Gruppen zu je vier Tieren zugeordnet:

Gruppe I: Kontrolle;

Gruppe II: $0,5 \mu\text{g}$ L-Thyroxin/100 g Körpergewicht/Tag;

Gruppe III: $2 \mu\text{g}$ L-Thyroxin/100 g Körpergewicht/Tag.

An jedem Tier wurden sieben Clearancebestimmungen im Abstand von je vier Tagen durchgeführt. Der Beginn der Thyroxinapplikation lag drei Tage nach der ersten Clearancemessung, das Schilddrüsenhormon wurde dann täglich subkutan injiziert. Aus jeder Gruppe wurde an den sich entsprechenden Versuchstagen für die einzelnen Parameter getrennt ein Mittelwert gebildet, der für die statistische Auswertung herangezogen wurde.

1. Für die Kreatinin- und Harnstoff-Clearance läßt sich weder

- a) ein unterschiedliches Verhalten der drei Tiergruppen zu gleichen Zeitpunkten noch
- b) ein Unterschied im Verhalten der Tiergruppen zu den verschiedenen Beobachtungszeitpunkten noch
- c) eine Beziehung zwischen den Gruppen und ihrem Verhalten zu den verschiedenen Zeitpunkten statistisch sichern.

2. Inulin- und PAH-Clearance:

- a) Die Tiere der Gruppe II zeigen - bei PAH deutlicher und von Anfang an - einen Anstieg der Clearances;

nach 21 Tagen der Thyroxinapplikation sind die höchsten Werte erreicht.

- b) Bei den Tieren der Gruppe III steigen die Clearancewerte bis zum 13. Tag nach Beginn der Thyroxinapplikation an, fallen dann stetig ab und haben am letzten Beobachtungstag fast den Ausgangspunkt erreicht.
- c) Die Clearances der Kontrollgruppe (I) schwanken während der Beobachtungszeit erheblich.

Die einzelnen Clearancewerte in jeder der drei Gruppen streuen in den gleichen Zeitpunkten weit. Die Tiere einer Gruppe verhalten sich nicht durchweg einheitlich; dies ist einer der Gründe dafür, daß unter dem statistischen Aspekt auch Inulin- und PAH-Clearances keine eindeutigen Tendenzen aufzeigen; lediglich auffällig, nicht aber signifikant, ist der Unterschied der Clearances der Gruppe II zwischen den Zeitpunkten t_6 und t_0 .

L I T E R A T U R

1. ASH, A. S. F.: Cardiac effects of thyroxine.
Brit. J. Pharmacol. 34, 1968, 681-82.
2. BARKER, S. B.: Chemistry, cellular and subcellular effects of thyroid hormones.
In: (57), 79-89.
3. BARKER, S. B.: Physiological activity of thyroid hormones and analogues.
In: PITT-RIVERS, R., W. R. TROTTER: The thyroid gland. London 1964, 199-220.
4. BERGMEYER, H. U.: Methoden der enzymatischen Analyse.
Weinheim 1970, 1744.
5. BERLINER, R. W.: Outline of renal physiology.
In: STRAUSS, M. B., L. G. WELT: Diseases of the kidney. 2. Aufl., Boston 1971, 31-85.
6. BERTHELOT, M.: zit. in (37).
7. BRADLEY, S. E.: Renal functions.
In: (57), 590-97.
8. BUCHANAN, J., D. F. TAPLEY: Subcellular effects.
In: (57), 90-92.
9. CORCORAN, A. C., I. H. PAGE: Specific renal functions in hyperthyroidism and myxedema; effects of treatment.
J. Clin. Endocr. 7, 1947, 801-06.
10. CUTLER, R. E., H. GLATTE, J. T. DOWLING: Effect of hyperthyroidism on the renal concentrating mechanism in humans.
J. Clin. Endocr. 27, 1967, 453-60.
11. DAVIES, A. G.: Thyroid physiology.
Br. med. J. 2, 1972, 206-09.
12. DEETJEN, P.: Niere und ableitende Harnwege. Physiologische Grundlagen.
In: SIEGENTHALER, W.: Klinische Pathophysiologie. 2. Aufl., Stuttgart 1973, 784-800.
13. Documenta Geigy: Wissenschaftliche Tabellen.
6. Aufl., Basel 1962, 449.
14. EILER, J. J., T. L. ALTHAUSEN, M. STOCKHOLM: The effect of thyroxine on the maximum rate of transfer of glucose and diodrast by the renal tubules.
Amer. J. Physiol. 140, 1944, 699-707.

15. FAWCETT, J. K., J. E. SCOTT: zit. in (37).
16. FLETSCHER, K., N. B. MYANT: Effect of thyroxine on the synthesis of lipids in rat liver.
Endocrinology 71, 1962, 870-77.
17. FORD, R. V., et al.: Kidney function in various thyroid states.
J. Clin. Endocr. 21, 1961, 548-53.
18. FUJIMAKI, Y., F. HILDEBRANDT: Über den Einfluß von Thyroxin auf die Diurese.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. 102, 1924, 226-35.
19. GAUER, O. H., J. P. HENRY, H. O. SIEKER: Cardiac receptors and fluid volume control.
Progr. cardiovasc. Dis. 4, 1961, 1-26.
20. GELLISSEN, K., J. BRODEHL: Clearance-Untersuchungen bei Säuglingen mit angeborenen Athyreosen.
Klin. Wschr. 43, 1965, 1063-64.
21. GITTER, A., L. HEILMEYER: Taschenbuch klinischer Funktionsprüfungen.
9. Aufl., Stuttgart 1969, 365.
22. GRUENSTEIN, S., J. WYNN: A molecular mechanism of action of thyroxine: modification of membrane phospholipid by iodine.
J. theor. Biol. 26, 1970, 343-63.
23. GÜNTHER, T., H.-J. DULCE, E. SCHÜTTE: Extrarenale Elektrolyt- und Wasserverteilung unter Thyroxin.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. 239, 1960, 283-87.
24. Handbuch Eppendorf Mikrolitersystem.
Hamburg 1971.
25. HANDLEY, C. A.: Effects of thyroxine and dinitrophenol on renal functions.
Fed. Proc. 9, 1950, 261.
26. HEINBECKER, P., D. ROLF, H. L. WHITE: Effects of extracts of the hypophysis, the thyroid and the adrenal cortex on some renal functions.
Amer. J. Physiol. 139, 1943, 543-49.
27. HENNING: Klinische Laboratoriumsdiagnostik.
3. Aufl., München, Berlin, Wien 1966, 136.
28. HILLMANN, G.: Biosynthese und Stoffwechselwirkungen der Schilddrüsenhormone.
Stuttgart 1961, 70.

29. HLAD, C. J., N. S. BRICKER: Renal function and J^{131} -Clearance in hyperthyroidism and myxedema.
J. Clin. Endocr. 14, 1954, 1539-50.
30. LASSITER, W. E., et al.: Influence of ionic calcium on the water permeability of proximal and distal tubules in the rat kidney.
Pflüger Arch. Ges. Physiol. 285, 1965, 90-95.
31. MCGAVACK, T. H.: The thyroid gland.
In: Practice of Med., Vol. VIII, Hagerstown 1969.
32. Mac KAY, E. M., J. W. SHERRILL: Influence of thyroid activity upon renal function.
J. Clin. Endocr. 3, 1943, 462-65.
33. MELANDER, A., C. RERUP: Studies on the thyroid activity in the mouse. 1. The effects of thyroxine, corticosteroids, hypophysectomy, and changes in environmental temperature.
Acta endocr. (Kbh.) 58, 1968, 202-14.
34. MERCK, C.: Klinisches Labor.
11. Aufl., Darmstadt 1970, 120.
35. MERTZ, D. P.: Moderne Clearance-Verfahren.
Dtsch. med. Wschr. 90, 1965, 1772-74.
36. PAPPER, S., R. G. LANCESTREMER: Certain aspects of renal function in myxedema.
J. chron. Dis. 14, 1961, 495-506.
37. Photometrische Methoden Medizin.
Hamburg 1965.
38. PITT-RIVERS, R., J. R. TATA: The thyroid hormones.
London 1959.
39. POPPER, H., E. MANDEL, H. MAYER: Zur Kreatininbestimmung im Blute.
Biochem. Z. 291, 1937, 354.
40. REICHLIN, S.: Neuroendocrine-pituitary control.
In: (57), 95-111.
41. RICHTERICH, R.: Klinische Chemie.
2. Aufl., Basel 1968, 63.
42. ROHRER, A.: Vergleich des Sauerstoffverbrauchs überlebender Säugetierorgane in normalem Zustande und nach Fütterung mit Schilddrüsenhormon.
Biochem. Z. 145, 1924, 154-67.

43. ROHWEDDER, H. J.: Untersuchungen über die Nierenfunktion bei Patienten mit Hypothyreose im Kindesalter.
Med. Welt 42, 1961, 2160-62.
44. SCHIRMWEISTER, J., H. WILLMANN, H. KIEFER: Endogenes Kreatinin in Serum und Harn.
Klin. Wschr. 41, 1963, 878-82.
45. SHELTON, E. K., R. F. SKEELS: The pituitary gland.
In: Tice's Practice of Medicine, Medical Department, New York 1970.
46. STRAUB, E.: Einfluß von Thyroxin auf den Verlauf des akuten Nierenversagens.
Habil.schrift, Mainz 1970.
47. STRAUSS, M. D.: Mechanism of thyroid stimulation of metabolism.
Ann. Intern. Med. 74, 1971, 793-94.
48. STUDER, H.: Schilddrüse. Physiologische Grundlagen.
In: SIEGENTHALER, W.: Klinische Pathophysiologie. 2. Aufl., Stuttgart 1973, 290-95.
49. SZEPSI, B.: Effect of thyroid hormones on metabolism IV. Comparative aspects of enzyme responses.
Amer. J. Physiol. 216, 1969, 1054-56.
50. TATA, J. R.: Ribosomes and thyroid hormones.
In: KARLSON, P.: Wirkungsmechanismus der Hormone. Berlin, Heidelberg, New York 1967, 87-102.
51. TATA, J. R., C. C. WIDNELL: Ribonucleic acid synthesis during the early action of thyroid hormones.
Biochem. J. 98, 1966, 604-20.
52. THURAU, K., J. SCHNEERMANN: Die Natriumkonzentration an den Macula densa-Zellen als regulierender Faktor für das Glomerulumfiltrat (Mikropunktionsversuche).
Klin. Wschr. 43, 1965, 410-13.
53. TORRETTI, J., E. MARUSIC, R. MARTINEZ: Urinary concentrating ability in rats treated with thyroxine.
Nephron 5, 1968, 282-89.
54. ULLRICH, K. J., G. RUMRICH, G. FUCHS: Wasserpermeabilität und transtubulärer Wasserfluß corticaler Nephronabschnitte bei verschiedenen Diuresezuständen.
Pflüger Arch. Ges. Physiol. 280, 1964, 99-119.

55. UTIGER, R. D.: Pituitary Thyrotropin: I. Chemistry, assay, and physiology of secretion in man.
In: (57), 115-25.
56. VORBURGER, C.: Quantitative und semiquantitative Nierenfunktionsprüfung.
Schweiz. med. Wschr. 99, 1969, 201-07.
57. WERNER, S. C., S. H. INGBAR: The thyroid.
3. Aufl., New York 1971.
58. WESTERFELD, W. W., D. A. RICHERT, W. R. RUEGAMER:
New assay procedure for thyroxine analogs.
Endocrinology 77, 1965, 802-11.
59. WOLFF, E. C., J. WOLFF: The mechanism of action of the thyroid hormones.
In: PITT-RIVERS, R., W. R. TROTTER: The thyroid gland. Bd. I, London 1964, 237.
60. ZAIMIS, E., et al.: Cardiovascular effects of thyroxine.
Cardiovasc. Res. 3, 1969, 118-33.

LEBENS LAUF

Am 2. 3. 1947 wurde ich als Sohn des Dr. med. Hans Glaser, Facharzt für innere Medizin, und seiner Frau Elisabeth geb. Ziegler in Bad Nauheim geboren. Ostern 1953 wurde ich in die Volksschule Bad Nauheim eingeschult, 1957 wechselte ich auf das Ernst-Ludwig-Realgymnasium über und legte dort im Februar 1966 das Abitur ab. Im Sommersemester 1966 begann ich das Medizinstudium in Tübingen und bestand dort im Oktober 1969 die ärztliche Vorprüfung. Die folgenden Semester studierte ich in Wien, Kiel und seit Oktober 1970 in Mainz, wo ich am 29. 11. 72 die ärztliche Prüfung ablegte. Vom 1. 3. 73 an arbeitete ich vier Monate an der I. Medizinischen Universitätsklinik Mainz als Medizinalassistent, seit dem 1. 7. 73 in der hiesigen Psychiatrischen Klinik.

Herrn Prof. Dr. med. E. Straub, Oberarzt an der
Universitätskinderklinik Mainz, danke ich für
die Überlassung des Themas sowie für die Unter-
stützung und die Ratschläge zu dieser Arbeit.

